대한이식학회지 : 제 13 권 제 1 호
Vol. 13, No. 1, June, 1999

□원 저□

공여신 실제 무게와 신 수여자 체중 사이의 비율이 이식 3년 후 이식신 기능에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 1장기이식연구소 및 2외과학교실

한애리2 · 문장일1,2 · 김유선1,2 · 김순일1,2 · 김명수1
정구용1 · 전경옥2 · 신영온2 · 박기일1,2

= **Abstract** =

Ratio of Kidney Weight to Recipient Weight Correlates with the 3-Year Graft Function

Airi Han, M.D.2, **Jang Il Moon**, M.D.1,2, **Yu Seun Kim**, M.D.1,2, **Soon Il Kim**, M.D.1,2
Myoung Soo Kim, M.D.1, **Ku Yong Chung**, M.D.1, **Kyung Ock Jeon**, R.N.2
Young On Shin, R.N.2 and **Kiil Park**, M.D.1,2

1Institute for Transplantation Research and 2Department of Surgery
Yonsei University College of Medicine

Reduced renal mass, increased recipient body size, and their mismatching are the potential risk factor to explain the non-immunologic graft dysfunction. Present study was designed to assess the effect of mismatch between donor kidney weight (KW) and recipient body weight (BW) on the 3-year graft function in live donor renal transplantation (TX) patients (pts) who were operated before Nov. 1995 under cyclosporine. To remove immunologic injuries and effect of glomerulonephritis (GN), the pts experiencing episode of acute rejection or showing post-TX biopsy-proven GNs were excluded. A total of 82 pts cohort was identified and followed up till Nov. 1998. The donor KW after cold flushing, BW of recipient at TX, and renal parameters at 3-year post-TX such as serum creatinine (Scr), creatinine clearance ratio (CCR) and 24-hour urinary excretion of protein (24UP) were recorded. First, any correlation between the index value of the KW/BW ratio and each parameters was studied by the regression analysis, and secondly, the pts were stratified into 3 groups by the KW/BW ratio ($\leq$3.5, $>$3.5$\leq$4.0, $>$4.0) and compared with each parameters by ANOVA test. Scr, CCR, and 24 UP was well correlated with the ratio KW/BW ($p<0.01$, respectively). The pts with high ratio ($>$4.0) have significantly lower Scr, higher CCR and lower 24 UP compared with pts showing medium or low ratio. In conclusion, the mismatch between the donor KW and recipient BW has a substantial effect on the medium term graft function. Since estimating the kidney volume by CT scan or ex vivo after bench surgery is simple and easily applicable in clinical practice, KW/BW ratio is to be considered for the selection or allocation of potential donor in both cadaveric and living donor TX programs.

Key Words: Kidney transplantation, non-immunologic risk factor, Functional renal mass

서 론

1980년대 이후 cyclosporine을 비롯한 mycophenolate mofetil, tacrolimus 등의 새로운 면역억제제가 임상에 도입되면서 이식 초기의 급성거부반응에 의한 이식신 소실은 많이 감소되어 이식신 초기 생존율이 향상되었다. 이는 면역학적 요인의 효과적 통제로 신이식의 결과를 향상시킨 것으로 풀이 될 수 있으나 장기적인 이식신 생존율은 면역학적인 요인뿐만

*본 논문의 내용은 제 9차 유럽 이식 학회(ESOT) 및 제25차 미국 이식 외과 학회(ASTS)에서 지상 발표되었음.

아니라 비면역학적인 요인에 의해서도 영향을 받는다는 사실은 이미 여러 국내외의 연구에서 보고 된 바이다. 따라서 이식신 생존율 및 기능에 영향을 미칠 수 있는 비면역학적인 위험 인자들에 대한 중요성이 상대적으로 부각되었다. 이식신의 기능 및 생존율에 영향을 미칠 수 있는 여러 가지 비면역학적인 요인들 중 하나인 공-수여자간의 체격 균형의 개념은 공여신의 크기가 수여자의 체격에 비하여 충분히 크지않은 경우 이식신의 기능 및 생존율이 저조할 수 있다는 가정하에 많은 연구자들이 이에 대한 임상 연구를 보고하고 있다. 그러나 기존의 연구에서는 실제적인 신장의 무게를 측정한 것이 아니라 공여자의 체중 혹은 체표면적을 기준으로 하여 공여자와 수여자간의 체격 불균형을 비교하였기에 계산된 수치가 실제 신장의 기능도를 반영하는지에 대한 논란의 소지가 있어 왔다. 이에 저자들은 공여신의 실제 무게와 수여자간의 체중비(donor kidney weight, g/recipient body weight, kg; 이하 KW/BW로 약칭함)가 이식신의 기능에 중, 장기적으로 어떠한 영향을 미치는지를 확인하고자 본 연구를 계획하였다.

연구 대상 및 방법

1994년 10월 이후 본원에서 시행된 생체 신이식 환자를 대상으로 공여신의 무게를 전향적으로 측정하고 신기능을 관찰하였다. 공여신의 무게는 수술실에서 신적출 후 냉관류액으로 충분히 관류한 다음 실제 무게(g)를 측정하였으며 수여자의 몸무게는 이식 수술 당일의 몸무게(kg)로 하였다. 신기능의 지표로서 혈청 크레아티닌농도(Scr), 24시간 소변 크레아티닌 청소율(Ccr), 그리고 24시간 소변의 단백 양(24UP)을 이식 후 1, 2, 3년 되는 시점에서 각각 측정하였다. 연구 대상 환자의 선정은 장기적인 영향을 관찰하기 위하여 이식신이 1년 이상 생존하고 최소 3년 이상 추적 관찰할 수 있었던 15세 이상의 성인 환자로 제한하였으며, 면역학적 요인에 의하여 이식신의 기능이 손상된 경우를 배제하기 위하여 급성거부반응의 기왕력이 있는 환자는 제외하였다. 또한 연구 기간 중 KW/BW와는 상관없이 단백뇨 및 이식신 기능 저하를 초래 할 수 있는 사구체 신염 혹은 고도의 cyclosporine 신독성이 이식신 생검상 확진된 경우는 제외하였다. 이식 후 면역억제제는 cyclosporine과 steroids를 주면역억제제로 하는 2중 요법을 사용하였다. 연구 대상 기준에 합당한 선별된 환자 82명을 대상으로 KW/BW를 구하여 빈도를 살펴보았고 이식 후 3년되는 시점에서 KW/BW가 Scr, Ccr, 및 24 UP와 관련이 있는지를 평가하기 위하여 regression analysis를 시행하였다. 또한 KW/BW 값에 따라 3.5 이하, 3.5 4.0, 그리고 4.0 이상의 3군으로 나누어 ANOVA test로 이식신 기능의 지표들과 연관성을 분석하였다.

결 과

1) 실측한 공여신의 무게와 수여자 몸무게의 비

실측된 공여신의 무게는 135 g에서 350 g까지로 평균 220.5 g이었다. KW/BW는 최소 2.23부터 최대 6.24까지로 평균 3.86∓0.78이었다(Fig. 1).

2) 신기능 지표들과 KW/BW와의 연관성

이식 3년째 측정한 Scr, Ccr그리고 24UP는 상관계수(R2)가 0.114 0.232로 낮기는 하였지만 각각 KW/BW와 통계적으로 유의하게($p<0.05$) 비례하였다(Fig. 2). 즉 KW/BW 값에 따라 이식신의 기능이 유의하게 변화하는 것을 의미하였다.

3) KW/BW에 따른 이식 후 3년 경과 시점에서의 이식신 기능

KW/BW값을 3.5 이하, 3.5 4.0, 그리고 4.0 이상의 3군으로 나누었을 때 KW/BW의 비율이 높은 군에서 Scr과 24UP가 낮았으며 Ccr이 높았다(Table 1). 각

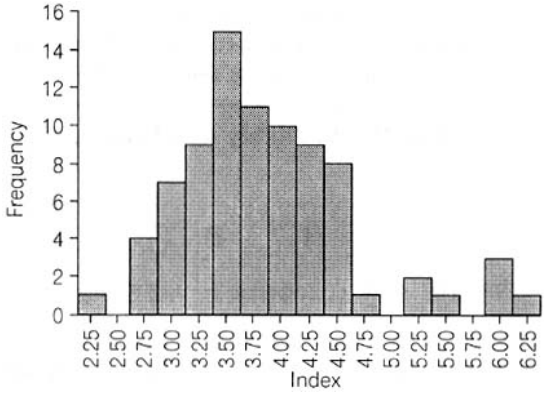

Fig. 1. Distribution of KW/BW.

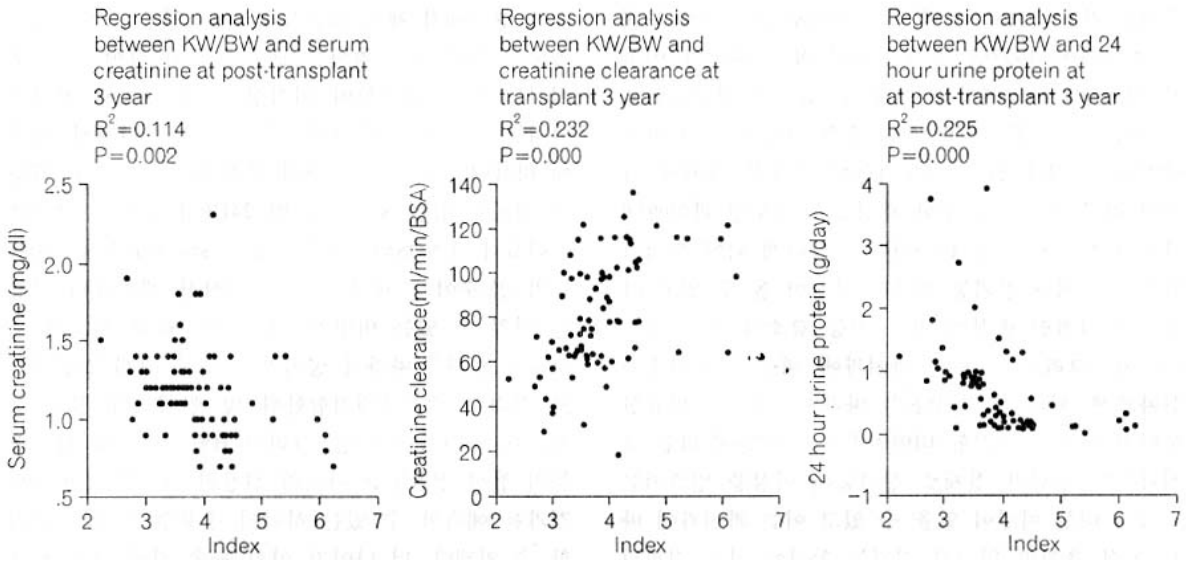

Fig. 2. Regression analyses between KW/BW and Scr, Ccr, and 24UP.

Table 1. Scr, Ccr, and 24 UP according to KW/BW

	≤3.5 (n=28)	3.5 4.0 (n=25)	>4.0 (n=29)	P
Mean age of donor (years)	39.3∓11.8	38.3∓12.3	36.8∓9.6	0.715
Degree of HLA matching	3.9∓1.6	4.0∓1.5	3.2∓1.4	0.098
Scr (mg/dl)	1.2∓0.2	1.2∓0.3	1.1∓0.3	0.03
Ccr (ml/min/BSA)	68∓22	78∓21	95∓26	<0.01
24 UP (g/day)	1.07∓0.7	0.71∓0.8	0.03∓0.4	<0.01

군은 공여자의 평균 연령, 주요 조직 적합 항원의 일치도에 있어서 차이가 없었다.

고 찰

만성 이식신 기능 부전(Chronic renal allograft dysfunction)은 이식 후 3개월이 지난 시점에서 최소 3개월 간격으로 2회 이상 Scr을 측정하였을 때 지속적인 증가를 보이며 이러한 신기능의 이상이 다른 원인으로는 설명되지 않고 조직학적으로 만성거부반응의 양상을 보일 때를 말한다.[1] 이러한 만성 이식신 기능 부전의 발생은 급성거부반응의 기왕력, 주요 조직 적합 항원의 일치 정도, 그리고 적절한 면역억제제의 사용 등 면역학적인 요인 이외에도 고혈압, 고지질증, 공여자의 나이 등 비면역학적인 인자에 의해서도 영향을 받는 것으로 알려져 있다.[2] 비면역학적인 인자들 중 하나로 이식신에 조직학적인 변화를 일으키며 점진적인 신기능의 감소와 고혈압, 단백뇨의 임상 양상을 나타내는 과여과 가설(Hyperfiltration theory)을 Brenner가 제기한 이후 여러 연구에서 공-수여자의 체격 불균형이 이식신 기능에 영향을 미칠 수 있음을 보고하였다.[3,4] 이러한 연구 보고들에서 공-수여자간의 체격을 비교하는 지표로 공-수여자간의 몸무게 차이, 공-수여자간의 체표면의 비, 체격 일치 지수(Size-matching index; 공여자의 몸무게/수여자의 신장2, kg/m2) 등을 사용하였으나 일반적으로 수여자의 체중에 대한 공여신의 무게를 많이 이용하고 있다.[5-8] 본원에서도 과거 공-수여자의 체격 불균형이 이식신의 기능에 미치는 영향을 여러 각도에서 연구하여 보고한 바가 있었다.[9,10] 그러나 1995년에 발표한 연구는 실측한 공여신의 무게가 아니라 공여자의 체중과 키에 의하여 계산된 공여신

무게를 사용하였고 이 후 전향적으로 공여신의 무게를 실측하여 1998년 공-수여자의 체중 차이가 이식신 기능 장애에 영향을 미칠 수 있음을 보고하였으나 이는 이식 후 1년간 만을 추적 관찰한 단기 연구이었다. 그러나 많은 연구자들이 발표한 과여과 이론에 따른 신기능의 변화 과정을 살펴보면 과여과에 따른 보상기전이 첫 1 3년에 나타나게 되어 오히려 이식 초기에는 신기능 지표의 향상이 올 수 있고 이후 면역학적인 손상에 따른 기능 감소가 이식 후 6년까지, 그리고 이후에 과여과에 따른 기능감소가 뒤따르게 된다는 것이다.[11] 따라서 과거에 발표한 본원의 연구는 이러한 비면역학적인 요인에 의한 조직학적인 변화가 실제로 신기능에 이상을 일으키는 시점에 대한 이견이 있을 수 있고 이는 과여과에 따른 이식 초기의 일시적 신기능 향상에 따른 결과의 오차가 있을 수도 있었다. 따라서 금번 연구는 과거 연구의 제한점들을 보완하여 전향적으로 실측한 공여신의 무게를 사용하였고 추적 관찰기간을 이식 후 3년이 되는 시점으로 하였다. 물론 이는 향후 연구기간을 더욱 연장하여 장기적인 결과를 관찰하여야 하겠으나 이식 후 3년간을 관찰한 연구가 국내에서는 처음인 것으로 사료되어 나름대로 의미가 있다고 하겠다.

한편 연구 대상 환자의 선정에 있어서 이식신 기능에 영향을 줄 수 있는 여러 가지 요인들을 통제하여 비교적 KW/BW의 효과만으로 국한하기 위하여 몇 가지 선정 기준을 마련하였다. 급성거부반응은 면역학적인 요인에 의하여 발생하여 이식신에 손상을 일으키며 급성거부반응이 발생하였던 이식신은 KW/BW 값의 크기와는 상관없이 신기능 지표인 Scr, Ccr, 그리고 24UP에 변화가 발생할 수 있다. 따라서 이식신 기능에 미치는 면역학적인 영향을 배제하기 위하여 이식 후 급성거부반응이 있었던 환자를 제외하였다. 또한 KW/BW와는 상관없이 신기능 지표에 영향을 미칠 수 있는 다른 조건으로 cyclosporine 신독성, 이식신 사구체 신염이 확진된 환자는 제외한 것이 본 연구의 특징이며 향후 보다 장기적인 연구가 진행 될 때에도 이러한 연구 대상 제외 조건은 계속 지켜져야 하는 것이 합리적일 것으로 사료된다.

연구자에 따라서는 공, 수여자의 체중비와 같은 체격 불균형이 이식신의 생존율뿐 아니라 이식신의 기능에 영향을 미치지 않는다고 보고하기도 하나[12] 많은 연구에서 체격 불균형에 따른 혈중 크레아티닌 농도의 의미 있는 차이를 보고한 바와 같이 본 연구에서도 체격 불균형이 이식신 중기 기능에 영향을 미치는 것으로 나타났다.[2 11,13,14] 즉 수여자의 체중에 비하여 공여자의 신장이 무거울수록 이식신 기능의 지표로 삼은 Scr, Ccr, 및 24UP가 양호한 것으로 밝혀졌다. UNOS의 최근 자료도 size-matching index 등의 공-수여자 체격 차이가 이식신 생존율에 영향을 미칠 수 있는 비면역학적인 인자라고 새로이 보고하고 있다.[5] 따라서 공여자 선택시 현재 일반적으로 알려진 주요조직적합항원 및 혈액형의 일치 정도, 공, 수여자의 연령, 그리고 B형 간염 및 당뇨병 등의 전신 질환뿐만 아니라 신장의 크기도 신이식의 결과를 예측할 수 있는 하나의 중요한 인자로 고려할 수 있겠다. 더 나아가 이식 수술 전에 파워 도플러 초음파 검사 혹은 나선형 컴퓨터 촬영 등의 비침습적으로 공여자 신장의 무게 또는 신피질의 질량을 미리 예측할 수 있는 방법이 개발된다면 보다 양호한 신이식 결과를 유도 할 수 있는 공여자의 선택도 가능하리라 사료된다.

요 약

KW/BW 값이 신기능의 지표로 알려진 Scr, Ccr, 및 24UP와 일련의 상관 관계가 있었으며, 공여신의 실제 무게가 수여자의 체중에 비해 무거울수록 이식 후 3년째 신기능이 양호하였다. 즉, KW/BW가 이식신의 기능에 장기적으로 영향을 미치므로 공여신의 무게를 측정할 수 있는 비침습적인 방법이 개발된다면 이식 수술 전 공여자의 선정에 참고 자료로 이용하여 보다 좋은 이식 결과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구는 이식 후 3년까지 추적 관찰한 결과이며 KW/BW의 보다 장기적인 영향을 살펴보기 위하여 본 연구를 계속 진행할 필요가 이식신 생존율과의 관계도 명확하게 규명되어야 한다고 사료된다.

REFERENCES

1) Paul LC, Harry P, Foegh M, Dennis MJ, Mihatsch MJ, Larsson E, Fellstrom B: Diagnostic criteria for chronic rejection/accelerated graft atherosclerosis in heart and kidney transplantation: Joint proposal from the Fourth

Alexis Carrel Conference on Chronic Rejection and Accelerated Arteriosclerosis in Transplanted Organ. Transplant Proc 25: 2022, 1993
2) Tullius SG, Tilney NL: Both alloantigen-dependent and independent factors influence chronic allograft rejection. Transplantation 59: 313, 1995
3) Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DW: The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. Transplantation 57: 1450, 1994
4) Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. N Engl J Med 11: 652, 1982
5) Cho YW, Terasaki PI, Cecka JM: New variables reported to the UNOS registry and their impact on cadaveric renal transplant outcomes: A preliminary study. In: Cecka JM, Terasaki PI Eds. Clinical Transplants 1995. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp 405, 1996
6) Eschwege P, Trifa M, Randrianjohany A, Blanchet P, Lesportes L, Decaris J, Joseph L, Larue JR, Charpentier B, Jardin A, Benoit G: Effects of donor and recipient weight difference on serum creatinine levels in renal transplantation. Transplant Proc 27: 2456, 1995
7) Gaston RS, Hudson SL, Julian BA, Laskow DA, Deierhoi MH, Sanders CE, Phillips MG, Diethelm AG, Curtis JJ: Impact of donor/recipient size matching on outcomes in renal transplantation. Transplantation 61: 383, 1996
8) Kupin W, Venkat KK, Goggins M, Mozes M, Francisco Escobar III, Johnson C: Mismatch of donor/recipient size and the development of renal transplant glomerulopathy. (abstract) American Society of Transplant Physicians, 13th Annual Meeting, Chicago, IL, 1994
9) **홍인철, 이승우, 김유선, 김명수, 변창규, 오창권, 최규헌, 이호영, 최승강, 한대석, 박기일: 신 공여자와 수혜자 사이의 체격 차이가 이식신의 예후에 미치는 영향. 대한신장학회지** 14: 375, 1995
10) **김유선, 김일호, 김명수, 김순일, 문장일, 신용온, 김수현, 박기일: 공여신 실제 무게와 신 수여자 체중 사이의 비율이 이식 1년후 이식신 기능에 미치는 영향. 대한외과학회지** 54: 159, 1998
11) Heaf JG, Ladefoged J: Hyperfiltration, creatinine clearance and chronic graft loss. Clinical Transplantation 12: 11, 1998
12) Vianello A, Calconi G, Amici G, Chiara G, Pignata G, Maresca MC: Importance of donor/recipient body weight ratio as a cause of kidney graft loss in the short to medium term. Nephron 72: 205, 1996
13) Brenner BM, Cohen RA, Milford EL: In renal transplantation, one size may not fit all. J Am Soc Nephrol 3: 162, 1992
14) Cecka JM, Terasaki PI: Matching kidneys for aize in renal transplantaiton. Clin Transplant 4: 82, 1990